



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 195 17 145 C 1

⑳ Aktenzeichen: 195 17 145.4-45  
㉑ Anmeldetag: 10. 5. 95  
㉒ Offenlegungstag: —  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 28. 11. 96

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 L 15/44**  
A 61 F 13/02  
A 61 L 15/42  
A 61 M 37/00  
A 61 K 31/565  
A 61 K 47/40  
A 61 K 31/355

DE 195 17 145 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:

Hexal Pharmaforschung GmbH, 83607 Holzkirchen,  
DE

⑦④ Vertreter:

Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Meyer, 81541  
München

⑦② Erfinder:

Fischer, Wilfried, Dr., 83607 Holzkirchen, DE;  
Bracher, Daniel, Dr., 83607 Holzkirchen, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

US 51 52 997 A  
WO 95/03 764 A1  
WO 94/23 707 A1

⑤④ Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Testosteron

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches  
System zur Verabreichung von Testosteron oder einem  
Testosteron-Derivat als Wirkstoff.

DE 195 17 145 C 1

Testosteron und Testosteron-Derivate werden nach dem heutigen Stand der Wissenschaft vornehmlich für die Hormonsubstitutionstherapie bei Männern eingesetzt. Weitere Indikationsstellungen neben primärem und sekundärem Hypogonadismus sind Oligozoospermie, Impotentia coeundi und Ejaculatio preacox. Ferner sind Untersuchungen über die Anwendung bei der Osteoporose des Mannes im Gang; vergleiche beispielsweise Rapado et al. in Trends in Osteoporosis, 1 (1989) 1—9.

Infolge des hohen First-pass-Effekts ist Testosteron bei oraler Gabe weitgehend unwirksam. Daher werden in der Substitutionstherapie entweder oral wirksame Ester, wie Testosteron-undecanoat, oder injizierbare Depotpräparate, wie Testosteron-enantat und Testosteron-propionat, verabreicht.

Aus diesen Daten ergeben sich mehrere Ansatzpunkte für eine sinnvolle Entwicklung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS). Mit derartigen Systemen lassen sich die bei oraler Anwendung hohen Wirkstoffdosen vermeiden, läßt sich eine schmerzhaftige Injektion umgehen, der Blutspiegel besser steuern und besser an den circadianen Rhythmus anpassen.

So beschreibt US-A-4 704 282 ein transdermales therapeutisches System mit einer Trägerfolie, einem Wirkstoffreservoir und einer entfernbaren Abdeckfolie. Das Wirkstoffreservoir kann in Form eines wässrigen oder nicht-wässrigen Gels oder Polymermaterials vorliegen, wobei der Wirkstoff darin in einer Konzentration gelöst vorliegt, die nicht größer als die Sättigungskonzentration des Wirkstoffs im Matrixmaterial ist. Die Matrix kann Permeationsenhancer enthalten. Bei dem zu verabreichenden Wirkstoff kann es sich beispielsweise um Testosteron handeln. Liegt allerdings bei einem transdermalen therapeutischen System Testosteron in ungesättigter Lösung vor, so ist für befriedigende Blutspiegel die Gegenwart von Permeationsenhancern unverzichtbar; vergleiche WO-A-92 10 231, Seite 11, Zeile 33.

Mit US-A-4 849 224 wird ein transdermales therapeutisches System vorgeschlagen, bei dem ein Wirkstoffreservoir von einer Trägerfolie und einer porösen Membran gebildet wird. Bei dem Wirkstoff kann es sich um Testosteron oder einen Testosteron-ester handeln. Neben dem Wirkstoff können Permeationsenhancer vorgesehen sein. Die Brauchbarkeit dieses bekannten Systems ist allerdings insofern kritisch zu sehen, als das Wirkstoffreservoir, das durch das Laminat aus Trägerfolie und Membran gebildet wird, mit Hilfe eines Klebemittelringes auf der Haut haften soll. Indem das Klebemittel ringförmig ausgebildet wird, wird praktisch ein Fenster vorgesehen, durch das der Wirkstoff mit dem Permeationsenhancer über die Membran zur Haut vordringen kann, ohne daß der Permeationsenhancer unnötig mit dem Klebemittel in Berührung kommt, wobei zusätzlich zum Schutz des Klebemittels noch ringförmige Dichtungselemente vorgesehen sind.

Da mit einer ringförmigen Klebemittelzone nur eine begrenzte Haftung erreicht werden kann, ist die Größe des bekannten Pflasters beschränkt.

WO-A-92 10 231 = EP-A-0 562 041 greift den Stand der Technik von US-A-4 849 224 auf, wonach für die Haftung eines transdermalen therapeutischen Systems an der Haut ein Klebemittelring vorgesehen wird; vergleiche WO-A-92 10 231, Seite 13, Zeilen 18/19. Alternativ werden jedoch eine basale Klebemittelschicht, mit der das Reservoir unterlegt ist, und ferner ein Klebemittelüberzug für das Reservoir vorgeschlagen. Da nach diesem Stand der Technik jedoch der Einsatz eines Permeationsenhancers bei der Applikation von Testosteron unverzichtbar ist, ist nicht zu erkennen, wie WO-A-92 10 231 das unerwünschte Eindringen des Permeationsenhancers in das Klebemittel verhindern will, wenn das Klebemittel nicht ringförmig vorgesehen wird.

Ferner beschreiben WO-A-95 03 764, WO-A-94 23 707 und US-A-5 152 997 transdermale therapeutische Systeme zur Verabreichung von Testosteron, wobei es sich bei den Systemen um Reservoir-Systeme handelt, bei denen der Wirkstoff in ungesättigter Form vorliegt und ein Permeationsbeschleuniger vorgesehen ist. Diese bekannten Lehren entsprechen daher dem Stand der Technik, wie er durch WO-A-92 10 231 Seite 11 Zeile 33 diskutiert wird.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein transdermales therapeutisches System zur Verabreichung von Testosteron oder einem Testosteron-Derivat vorzusehen, das auf den Einsatz von Permeationsenhancern verzichtet und befriedigende Wirkstoffspiegel im Blut garantiert.

Dazu wird erfindungsgemäß ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Testosteron oder einem Testosteron-Derivat als Wirkstoff mit

- einer Trägerfolie
- einem Reservoir,
- einem alkoholischen Wirkstoffträger,
- einer Klebemittelschicht für den Hautkontakt des Systems und
- einer entfernbaren Abdeckfolie vorgeschlagen, wobei
- das System keinen Permeationsenhancer umfaßt,
- der Wirkstoff in dem Wirkstoffträger gesättigt vorliegt und
- zwischen dem Reservoir und der Klebemittelschicht eine Membran vorgesehen ist,
- die die Wirkstofffreigabe nicht steuert, während die Klebemittelschicht die Wirkstofffreigabe steuert.

Der Erfindung liegt die überraschende Beobachtung zugrunde, daß sich ein befriedigender Wirkstoffspiegel im Blut auch bzw. gerade dann erreichen läßt, wenn der Wirkstoff in dem Wirkstoffträger gesättigt vorliegt, obgleich WO-A-92 10 231 eine Untersättigung für den Wirkstoff fordert.

Erfindungsgemäß kann man einen Testosteron-ester, insbesondere Testosteron-enantat, Testosteron-cipionat, Testosteron-propionat oder Testosteron-undecanoat, oder ein Niederalkyl-testosteron, insbesondere Methyl-testosteron, als Testosteron-Derivat verwenden.

Der Wirkstoff kann dabei als Komplex mit Cyclodextrin oder Cyclodextrin-Derivaten vorliegen, insbesondere mit  $\beta$ -Cyclodextrin.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird das Reservoir durch die Trägerfolie und die Membran gebildet.

Bei dem alkoholischen Wirkstoffträger kann es sich erfindungsgemäß um Ethanol oder einen niedermolekularen einwertigen Alkohol, wie Isopropanol, oder einen niedermolekularen mehrwertigen Alkohol handeln, beispielsweise Propylenglycol, oder um deren Gemische.

Für die Klebemittelschicht kann man erfindungsgemäß ein druckempfindliches Klebemittel auf Siliconba-

sis wählen, beispielsweise trimethyliertes Siliciumdioxid, das mit Polydimethylsiloxan mit endständigen Trimethylsiloxy-Gruppen behandelt worden ist.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann zusätzlich  $\alpha$ -Tocopherol oder ein  $\alpha$ -Tocopherolderivat und/oder ein viskositätserhöhendes Mittel, wie Hydroxypropylcellulose, enthalten.

Nachstehend wird die Erfindung durch eine Figur und ein Beispiel näher erläutert.

Nach Fig. 1 kann ein erfindungsgemäßes transdermales therapeutisches System eine Trägerfolie (1) aufweisen, die leicht konvex ausgebildet sein kann, die mit einer Membran (3) ein Reservoir (2) bildet, wobei die Membran (3) die Wirkstofffreigabe nicht steuert. Auf der Membran (3) ist nach Fig. 1 eine Klebemittelschicht (5) aufgebracht, die die Wirkstofffreigabe steuert. Diese Klebemittelschicht (5) ist wiederum mit einer Abdeckfolie (6) abgedeckt, die vor der Applikation abziehen ist. Nach der Figur kann die Trägerfolie (1) mit einem ringförmigen Wulst (4) versehen sein, der auf dem umlaufenden Randbereich der Klebemittelschicht (5) aufliegt und im Auflagebereich mit der Membran (3) versiegelt ist.

#### Beispiel

Für die Klebemittelschicht wurde ein druckempfindliches Klebemittel auf Siliconbasis verwendet (trimethyliertes Siliciumdioxid, das mit Polydimethylsiloxan mit endständigen Trimethylsiloxy-Gruppen behandelt worden ist; Schichtdicke trocken (SD) 35 bis 45  $\mu\text{m}$ ; Flächengewicht (FG) 50 bis 60  $\text{g}/\text{m}^2$ ). Eine Abdeckfolie aus PET (Dicke etwa 75  $\mu\text{m}$ ; FG etwa 100  $\text{g}/\text{m}^2$ ) wurde mit dem Silicon-Kleber mit Hilfe einer Beschichtungsanlage beschichtet. Auf die beschichtete Abdeckfolie wurde eine microporöse Polyethylenmembran (heißsiegelfähig; Dicke etwa 50  $\mu\text{m}$ ; FG etwa 10  $\text{g}/\text{m}^2$ ) aufkaschiert, so daß ein Laminat aus Abdeckfolie, Klebemittel und Membran hergestellt wurde. Danach wurde das Laminat mit Hilfe einer Siegelmaschine (mit Schweißring) mit einer Trägerfolie aus Polyester (aluminiumbedampft mit Polyolefin-Siegelschicht (heißsiegelfähig); Dicke etwa 70  $\mu\text{m}$ ) derart verschweißt, daß ein Spalt zum Einfüllen einer Wirkstofflösung zurückblieb. Das befüllbare transdermale therapeutische System (Leer-TTS) wurde beispielsweise mit einer Hamilton-Spritze oder mit einer Schlauchpumpe mit Kanüle mit der folgenden Wirkstofflösung befüllt:

Zusammensetzung der Wirkstofflösung pro TTS:

	mg/TTS
Testosteron	60,56
96-proz. Ethanol	157,18
Propylenglycol	48,11
$\alpha$ -Tocopherol	56,78
Hydroxypropylcellulose	5,98
insgesamt	328,61

Füllvolumen des Reservoirs:	360 $\mu\text{l}$
Dichte der Wirkstofflösung:	0,91285 $\text{g}/\text{cm}^3$
Füllmenge des Reservoirs:	328,6 mg

Nach dem Befüllen wurde der Befüllungsspalt verschweißt. Befüllte transdermale therapeutische Systeme

wurden mit Hilfe einer Stanze ausgestanzt.

#### Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Testosteron oder einem Testosteron-Derivat als Wirkstoff mit

- einer Trägerfolie,
- einem Reservoir,
- einem alkoholischen Wirkstoffträger,
- einer Klebemittelschicht für den Hautkontakt des Systems und
- einer entfernbaren Abdeckfolie, wobei
- das System keinen Permeationsenhancer umfaßt,
- der Wirkstoff in dem Wirkstoffträger gesättigt vorliegt und
- zwischen dem Reservoir und der Klebemittelschicht eine Membran vorgesehen ist, die die Wirkstofffreigabe nicht steuert, während die Klebemittelschicht die Wirkstofffreigabe steuert.

2. System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Testosteron-ester, insbesondere Testosteron-enantat, Testosteron-cipionat, Testosteron-propionat oder Testosteron-undecanoat, oder ein Niederalkyl-testosteron, insbesondere Methyltestosteron, als Testosteron-Derivat.

3. System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Komplex mit Cyclodextrin oder einem Cyclodextrin-Derivat, insbesondere  $\beta$ -Cyclodextrin, vorliegt.

4. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir durch die Trägerfolie und die Membran gebildet wird.

5. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Ethanol oder einen niedermolekularen einwertigen oder mehrwertigen Alkohol, insbesondere Propylenglycol, oder deren Gemische als alkoholischer Wirkstoffträger.

6. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Klebemittelschicht aus einem druckempfindlichen Klebemittel auf Siliconbasis.

7. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffträger zusätzlich  $\alpha$ -Tocopherol oder ein  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat enthält.

8. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffträger zusätzlich ein viskositätserhöhendes Mittel, insbesondere Hydroxypropylcellulose, enthält.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Figur 1

